

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. September 2001 (13.09.2001)

PCT

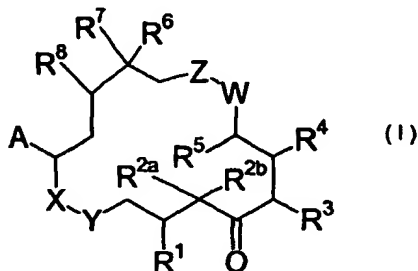
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/66154 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 51/00 (72) Erfinder; und  
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02699 (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KLAR, Ulrich  
(22) Internationales Anmeldedatum: 9. März 2001 (09.03.2001) [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). GAY, Jürgen [DE/DE]; Bismarckstrasse 59b, 14109 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, 13467 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, 16540 Hohen Neuendorf (DE). BUNTE, Thomas [DE/DE]; Hilbertstrasse 4, 12307 Berlin (DE). LICHTNER, Rosemarie [DE/DE]; Belziger Strasse 39, 10823 Berlin (DE).  
(25) Einreichungssprache: Deutsch  
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch  
(30) Angaben zur Priorität: 100 13 363.0 9. März 2000 (09.03.2000) DE (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: RADIOACTIVELY LABELED EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR BIOCHEMICAL AND PHARMACEUTICAL USE

(54) Bezeichnung: RADIOAKTIV MARKIERTE EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE BIOCHEMISCHE UND PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel radioactively labeled pharmacologically effective epothilone derivatives of general formula (I), wherein: R<sup>1</sup> represents O-PG and hydroxyl, wherein PG is a protective group; R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> are the same or different and represent, independent of one another, hydrogen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> aralkyl or, together, represent a (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> group, wherein m is equal to 1, 2, 3, 4 or 5; R<sup>3</sup> represents a C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkyl group, a C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl group or a C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> aralkyl each containing 2n tritium atoms, wherein n equals 1 or 2; R<sup>4</sup> represents O-PG and hydroxyl; R<sup>5</sup> represents hydrogen C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> aralkyl and halogen; W-Z represents a CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O or O-CH<sub>2</sub> group; R<sup>6</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> aralkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-V and halogen, wherein s equals 1, 2, 3 or 4 and V represents

O-PG, hydroxyl or halogen; R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> each represent a hydrogen atom and, together, represent an additional bond or an oxygen atom; A represents aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> aralkyl, and a group R<sup>10</sup>-CH=CR<sup>9</sup>, wherein R<sup>9</sup> represents hydrogen, halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, aryl, and C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> aralkyl, and R<sup>10</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl-, aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> aralkyl, and; X-Y represents an O-C(=O), an O-CH<sub>2</sub>, a CH<sub>2</sub>-C(=O), an NR<sup>11</sup>-C(=O) and an NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub> group, wherein R<sup>11</sup> represents hydrogen and C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl. The novel compounds of formula (I) are valuable pharmaceuticals and valuable diagnostic probes for elucidating, for example, active mechanisms and biochemical, pharmacokinetic and/or pharmacodynamic processes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue, radioaktiv markierte pharmakologisch wirksame Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup> O-PG, Hydroxyl, worin PG eine Schutzgruppe ist, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe, worin m 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, R<sup>3</sup> C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenylgruppe oder C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, die jeweils 2n-Tritiumatome enthalten, worin n 1 oder 2 ist, R<sup>4</sup> O-PG, Hydroxyl, R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, Halogen, W-Z eine CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O oder O-CH<sub>2</sub>-Gruppe, R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-V, Halogen, worin s 1, 2, 3 oder 4 und V O-PG, Hydroxyl oder Halogen ist, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom, A Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, eine Gruppe R<sup>10</sup>-CH=CR<sup>9</sup>, worin R<sup>9</sup> Wasserstoff, Halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl und R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl- ist, X-Y eine O-C(=O), O-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C(=O), NR<sup>11</sup>-C(=O), NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>-Gruppe, worin R<sup>11</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl ist, bedeuten. Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka und wertvolle diagnostische Sonden zur Aufklärung beispielsweise von Wirkmechanismen, biochemischen, pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Abläufen.

WO 01/66154 A2



NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

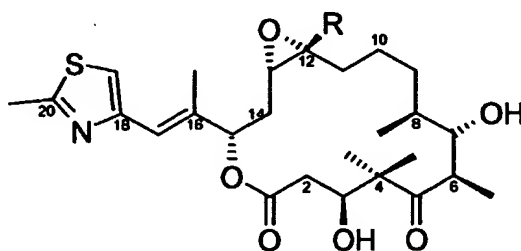
*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

-1-

**Radioaktiv markierte Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung  
und ihre biochemische und pharmazeutische Verwendung**

Die Erfindung betrifft radioaktiv markierte, pharmakologisch wirksame Epothilon-  
5 Derivate.

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R =  
Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH<sub>3</sub>)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-  
Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol  
15 deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen  
sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B. eine um  
den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die  
Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

20 Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine  
Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind  
Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf  
totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine  
breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es  
25 auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der  
Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine  
Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci.  
USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

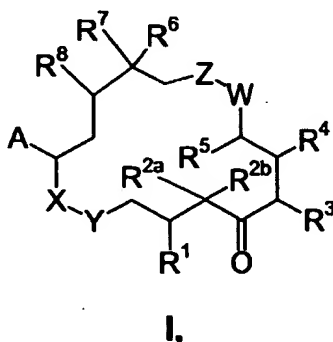
30 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue, radioaktiv markierte  
Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch

-2-

ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten vergleichbar oder überlegen sind.

- 5 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß eine exozyklisch angebrachte Doppelbindung ( $R^3$  in I) selektiv in Gegenwart einer endozyklischen Doppelbindung (z. B. wenn  $R^7$ ,  $R^8$  gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen) oder einer weiteren exozyklischen Doppelbindung (z. B. wenn A in I die Bedeutung  $R^{10}-CH=CR^9$ - besitzt),  
 10 oder auch in Gegenwart eines reaktiven Epoxides (z. B. wenn  $R^7$ ,  $R^8$  gemeinsam ein Sauerstoffatom darstellen) hydriert bzw. tritiert werden kann.

Die neuen erfindungsgemäßen Epothilon-Derivate sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel I,



15

worin

$R^1$  O-PG, Hydroxyl,  
 worin PG eine Schutzgruppe ist,

$R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  
 20  $C_1-C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_m$ -Gruppe,  
 worin m 1, 2, 3, 4 oder 5 ist,

$R^3$   $C_2-C_{10}$ -Alkyl oder  $C_8-C_{20}$ -Aralkyl, die jeweils 2n-Tritiumatome enthalten,  
 worin n 1 oder 2 ist,

$R^4$  O-PG, Hydroxyl,

25  $R^5$  Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl, Halogen,

W-Z eine  $CH_2-CH_2$ ,  $CH_2-O$  oder  $O-CH_2$ -Gruppe,

$R^6$  Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl,  $(CH_2)_s-V$ , Halogen,  
 worin s 1, 2, 3 oder 4 und

V O-PG, Hydroxyl oder Halogen ist,

-3-

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

A Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, eine Gruppe R<sup>10</sup>-CH=CR<sup>9</sup>-,

worin R<sup>9</sup> Wasserstoff, Halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl

5 und

R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl- ist,

X-Y eine O-C(=O), O-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C(=O), NR<sup>11</sup>-C(=O), NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub> -Gruppe,

worin R<sup>11</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl ist,

bedeuten.

10

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel I', in denen anstelle der in der Formel I für R<sup>3</sup> genannten Substituenten eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenylgruppe, die 2n-Tritiumatome enthält, worin n 1 oder 2 ist, steht.

15

Als Alkylgruppen R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Decyl.

20

Die Alkylgruppen R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

25

Für eine Alkenylgruppe R<sup>3</sup> steht vorzugsweise eine Prop-2-enyl- oder But-2-enylgruppe.

30

Als Arylreste R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und A kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Chinolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acy, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

35

Im Falle eines substituierten Arylrestes A ist dies insbesondere ein 2-Methyl-benzothiazol-5-yl-rest.

- Die Aralkylgruppen in R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und A können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen.

Halogen in R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> und V bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

10

- Als Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste wie beispielsweise Alkyl-, Silyl- und Acylreste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

20

Die Acylgruppen PG können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

- Der Index m in der aus R<sup>2a</sup> und R<sup>2b</sup> gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

25

Bei bevorzugten erfindungsgemäßen Epothilon-Derivaten der allgemeinen Formel I hat R<sup>3</sup> die Bedeutung von [2,3-<sup>3</sup>H]-Propyl, [2,3-<sup>3</sup>H]-Butyl oder [3,4-<sup>3</sup>H]-Butyl.

- Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt:

30

1. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

2. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
3. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 4. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 5. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
6. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 7. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
8. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 9. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
10. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 11. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
12. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 13. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
14. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 15. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

16. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
17. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
18. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
19. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
20. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
21. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
22. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
23. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
24. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
25. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
26. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
27. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
28. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion



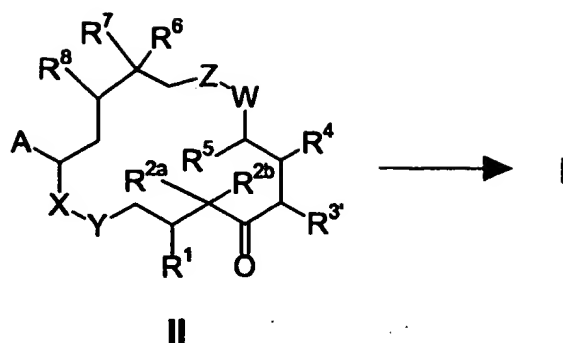
29. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
30. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
31. (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
32. (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
33. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
34. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
35. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
36. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
37. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
38. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
39. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
40. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
41. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
42. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

43. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
44. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 45. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
46. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 47. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
48. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 49. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
50. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 51. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
52. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 53. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
54. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 55. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 56. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

57. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-  
1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
58. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-  
butyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-  
5 oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
59. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-  
1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
60. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-  
butyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-  
10 oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
61. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-  
1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
62. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-  
butyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-  
15 oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
63. (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-  
aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
64. (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-  
butyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-  
20 oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
65. (1S,3S,7S,10R(2RS),11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-  
benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-  
dion
66. (1S,3S,7S,10R(2E/Z),11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-prop-2-enyl-3-(2-  
25 methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-  
dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung  
30 der erfindungsgemäßen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I bzw. I'. Die  
Herstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Umsetzung einer Verbindung  
der allgemeinen Formel II,

-10-



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, A, X, Y, Z und W die oben genannten  
 5 Bedeutungen haben und R<sup>3'</sup> eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl-, C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl-  
 oder C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkynyl-Gruppe bedeutet, mit Wasserstoff, der das Tritiumisotop mit  
 einem Anteil von bis zu 100% enthält, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I.

Als Alkenyl-/Alkynyl-Gruppen R<sup>3'</sup> sind gerad- oder verzweigt-kettige ungesättigte  
 10 Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Ethenyl,  
 Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Heptenyl, Heptadienyl, Hexenyl, Hexadienyl,  
 Decenyl, Ethinyl, Propinyl, Isopropinyl, Butinyl, Isobutinyl, Heptinyl, Heptadiinyl, Hexinyl,  
 Hexadiinyl, Decinyl.

15 Die Aralkenyl-/Aralkynyl-Gruppen in R<sup>3'</sup> können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6  
 bis 10 und in der Alkenylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als  
 Aralkenylreste kommen beispielsweise in Betracht Phenylethenyl, Naphthylethenyl,  
 Furfurylenyl, Thienylethenyl, Pyridylpropenyl, Phenylethinyl, Naphthylethinyl,  
 Furfurylthinyl, Thienylethinyl, Pyridylpropinyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach  
 20 substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II ist beispielsweise in DE  
 199210861.1 bzw. PCT/IB00/00657 beschrieben auf deren Inhalt hiermit ausdrücklich  
 25 Bezug genommen wird.

-11-

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel oder Diagnostika, welche mindestens ein erfindungsgemäßes Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I enthalten.

- 5 Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka und wertvolle diagnostische Sonden zur Aufklärung beispielsweise von Wirkmechanismen, biochemischen, pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Abläufen. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem
- 10 schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung / Diagnose von Erkrankungen, bei denen die Beeinflussung der Zellteilung therapeutisch indiziert sein kann.
- 15 Exemplarisch genannt seien hier die Behandlung / Diagnose maligner Tumoren, der Malaria, chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, die Therapie / Diagnose von Erkrankungen welche durch gram-negative Bakterien verursacht sind, sowie die Behandlung / Diagnose von Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems, die auf exzitotoxischen Mechanismen beruhen wie z.B. die
- 20 Therapie / Diagnose akuter neurodegenerativer Erscheinungen, wie sie beispielsweise durch Schlaganfall oder traumatische Hirnverletzungen entstehen, die Therapie Diagnose chronischer neurodegenerativer Erscheinungen einschließlich des Morbus Alzheimer sowie die Therapie / Diagnose der amyothrophen Lateralsklerose.
- 25 Als Anwendungsbereich für maligne Tumoren seien beispielsweise genannt die Therapie / Diagnose von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie.
- 30 Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Therapie / Diagnose anwendbaren Prinzipien und
- 35 Substanzklassen verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können generell alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in den jeweiligen

Therapie- / Diagnosegebieten anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel / Diagnostika auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der  
5 allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der  
10 Galenik zu pharmazeutischen Präparaten / Diagnostika für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

15 Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Cyclodextrinen, Liposomen, Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-,  
20 Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält  
25 etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

**Beispiel 1**

**(4S,7R(2RS),8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion**

- 5 Die Lösung von 4,0 mg (7,73 µmol) (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion, das man in Analogie zu dem in DE 199210861.1 beschrieben Verfahren hergestellt hat, in 1,5 ml wasserfreiem und entgastem Tetrahydrofuran versetzt man bei 23°C mit 8 mg Tris-(triphenylphosphin)-  
10 rhodium(I)chlorid und rührt 5 Stunden kräftig unter einer Atmosphäre aus Tritiumgas. Nach Filtration engt man ein und reinigt den Rückstand durch HPLC. Isoliert werden 2,4 mg (4,60 µmol, 60%).

**Beispiel 2**

- 15 **(1S,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion**

- In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 1,0 mg (1,87 µmol) (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-  
20 5,9-dion, das man in Analogie zu dem in DE 199210861.1 beschrieben Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 0,81 mg (1,5 µmol, 80%) der Titelverbindung.

**Beispiel 3****Spezifikationen der radioaktiv markierten Verbindungen aus Beispiel 1 und 2.**

	<b>Verbindung Bsp. 1</b>	<b>Verbindung Bsp. 2</b>
<b>Summenformel</b>	$C_{29}H_{43}T_2NO_5S$	$C_{29}H_{43}T_2NO_6S$
<b>Molekulargewicht</b>	523,8 g	539,8 g
<b>Menge</b>	2,410 mg 4,6 $\mu$ Mol	0,812 mg 1,51 $\mu$ Mol
<b>Gesamtaktivität</b>	4952,24 MBq 133,84 mCi	1603,29 mBq 43,33 mci
<b>Spezifische Aktivität</b>	1068,19 GBq/mMol 2,055 GBq/mg 28870 Ci/Mol 55,54 Ci/g	1058,3 GBq/mMol 1,975 GBq/mg 28602 Ci/Mol 53,38 Ci/g
<b>Reinheit (HPLC)</b>	> 98%	> 98%

5

**Beispiel 4****Untersuchung zur Zellgängigkeit und Verteilung der radioaktiv markierten Verbindung aus Beispiel 1**

- Je  $4 \times 10^6$  Zellen werden mit  $5 \mu$ Ci der Verbindung aus Beispiel 1 radioaktiv markiert und anschließend zweimal mit Medium und einmal mit PBS gewaschen. Es werden 2ml Lysepuffer (10 mM Tris HCl pH 7,0, 10 mM NaCl 1,5 mM  $MgCl_2$  0,2 % NP 40) auf eine Pertischale pipettiert und 10 Min. auf Eis inkubiert. Die Zellen werden mit einem rubberpoliceman sorgfältig abgekratzt und in ein Pottergefäß überführt und mit 30 Hüben bei 500upm homogenisiert. 100 $\mu$ l werden abpipettiert und mit 4ml PicoFluor
- 15 Szintillator zur Bestimmung der Gesamtaktivität (Gesamt cpm) versetzt. Der Rest wird in ein Plastikröhrchen überführt und 20 Minuten bei 4°C und 1000g zentrifugiert. Vom Überstand werden 100 $\mu$ L abpipettiert (Zytosol), das Pellet (Kerne) in 100 $\mu$ l Lysepuffer resuspendiert und mit je 4ml PicoFluor Szintillator versetzt. Den Rest des Überstandes überführt man in ein Ultrazentrifugenröhrchen und zentrifugiert bei 4°C und 100000g
- 20 für 2 Stunden. Vom Überstand (Protein) werden 100 $\mu$ l abpipettiert, das Pellet (Pellet und Membranen), in 100 $\mu$ l Lysepuffer resuspendiert und mit je 4ml PicoFluor Szintillator versetzt. Die Probe läßt man für 12 Stunden stehen, zählt anschließend aus und korrigiert die cpm auf das entsprechende Gesamtvolumen.

- 25 Verteilung der Gesamtaktivität [cpm] der Verbindung aus Beispiel 1 in der Zelle



-15-

Cpm	Verbindung aus Beispiel 1
Gesamt	635020
Zytosol	554640
Kerne	51480
Protein	433400
Pellet+ Membranen	135308

Relative Verteilung der Aktivität [%] der Verbindung aus Beispiel 1 in der Zelle

%	Verbindung aus Beispiel 1
Gesamt	100
Zytosol	87
Kerne	8
Protein	68
Pellet+ Membranen	21

5

### Beispiel 5

Untersuchung zur Zellgängigkeit und Verteilung der radioaktiv markierten Verbindung aus Beispiel 2

- 10 In Analogie zu Beispiel 4 bestimmt man die zelluläre Verteilung der Verbindung aus Beispiel 2.

Verteilung der Gesamtaktivität [cpm] der Verbindung aus Beispiel 2 in der Zelle

Cpm	Verbindung aus Beispiel 2
Gesamt	1984120
Zytosol	1013640
Kerne	814299
Protein	683183
Pellet+ Membranen	237760

15

Relative Verteilung der Aktivität [%] der Verbindung aus Beispiel 2 in der Zelle

%	Verbindung aus Beispiel 2
Gesamt	100
Zytosol	51
Kerne	41
Protein	34
Pellet+ Membranen	12

**Beispiel 6**

**(1S,3S,7S,10R(2RS),11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion**

- 5 In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 1,2 mg (2,21 µmol) (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion, das man in Analogie zu dem in DE 199210861.1 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,16 mg (2,11 µmol, 95%) der Titelverbindung.

10

**Beispiel 7**

**Spezifikationen der radioaktiv markierten Verbindung aus Beispiel 6.**

	<b>Verbindung Bsp. 6</b>
<b>Summenformel</b>	<b>C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>T<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S</b>
<b>Molekulargewicht</b>	<b>549,74 g</b>
<b>Menge</b>	<b>1,16 mg</b> <b>2,11 µMol</b>
<b>Gesamtaktivität</b>	<b>2221,83 MBq</b> <b>60,05 mCi</b>
<b>Spezifische Aktivität</b>	<b>1054 GBq/mMol</b> <b>1,917 GBq/mg</b> <b>28460 Ci/Mol</b> <b>51,77 Ci/g</b>
<b>Reinheit (HPLC)</b>	<b>&gt; 98%</b>

15

**Beispiel 8****Untersuchung zur Zellgängigkeit und Verteilung der radioaktiv markierten Verbindung aus Beispiel 6.**

In Analogie zu Beispiel 4 bestimmt man die zelluläre Verteilung der Verbindung aus  
 5 Beispiel 6.

Verteilung der Gesamtaktivität [cpm] der Verbindung aus Beispiel 6 in der Zelle

Cpm	Verbindung aus Beispiel 6
Gesamt	6787048
Zytosolische Proteine	3869124
Kernproteine	1348915

10 Relative Verteilung der Aktivität [%] der Verbindung aus Beispiel 6 in der Zelle

%	Verbindung aus Beispiel 6
Gesamt	100
Zytosolische Proteine	57
Kernproteine	20

**Beispiel 9**

15 **(1S,3S,7S,10R(2E/Z),11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-prop-2-enyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion**

Die Lösung von 5,0 mg (9,2 µmol) (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion, das man in Analogie zu dem in DE 199210861.1 beschrieben Verfahren hergestellt hat, in 0,7 ml Ethylacetat versetzt man mit 7 µl Pyridin, einer Microspatelspitze Pd/Ba<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10%ig) und hydriert unter 1 at Wasserstoff/Tritium-Gas am Schüttelautomaten für 1,5 Minuten. Danach hat sich der Katalysator von braun nach schwarz (aktivierte Form) verfärbt. Man hydriert noch eine  
 20 weitere Minute, verdünnt mit Dichlormethan, filtriert über Celite und engt ein. Restliches Pyridin wird durch Zugabe von Toluol und anschließendem Einengen entfernt. Den Rückstand reinigt man durch HPLC. Isoliert werden 3,7 mg der Titelverbindung (6,8 mmol, 74%).

-18-

**Beispiel 10****Spezifikationen der radioaktiv markierten Verbindung aus Beispiel 9.**

	<b>Verbindung Bsp. 9</b>
Summenformel	$C_{30}H_{39}T_2NO_6S$
Molekulargewicht	547,74 g
Menge	0,562 mg 1,03 $\mu$ Mol
Gesamtaktivität	923,0 MBq 24,95 mCi
Spezifische Aktivität	893 GBq/mMol 1,64 GBq/mg 24223 Ci/Mol 44,22 Ci/g
Reinheit (HPLC)	> 96%

5

**Beispiel 11****Untersuchung zur Zellgängigkeit und Verteilung der radioaktiv markierten Verbindung aus Beispiel 9.**

In Analogie zu Beispiel 4 bestimmt man die zelluläre Verteilung der Verbindung aus

10 Beispiel 2.

Verteilung der Gesamtaktivität [cpm] der Verbindung aus Beispiel 9 in der Zelle

Cpm	Verbindung aus Beispiel 9
Gesamt	6880000
Zytosol	1300000
Kerne	4930000

15 **Tabelle 8: Relative Verteilung der Aktivität [%] der Verbindung aus Beispiel 9 in der Zelle**

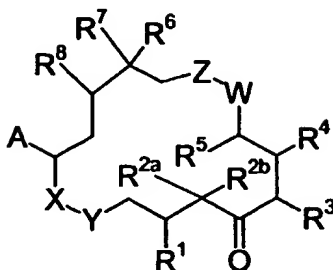
%	Verbindung aus Beispiel 9
Gesamt	100
Zytosol	19
Kerne	72

20

## PATENTANSPRÜCHE

5

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

- 10  $R^1$  O-PG, Hydroxyl,  
 worin PG eine Schutzgruppe ist,  
 $R^{2a}, R^{2b}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  
 $C_1-C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_m$ -Gruppe,  
 worin m 1, 2, 3, 4 oder 5 ist,  
 15  $R^3$   $C_2-C_{10}$ -Alkyl oder  $C_8-C_{20}$ -Aralkyl, die jeweils 2n-Tritiumatome enthalten,  
 worin n 1 oder 2 ist,  
 $R^4$  O-PG, Hydroxyl,  
 $R^5$  Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl, Halogen,  
 W-Z eine  $CH_2-CH_2$ ,  $CH_2-O$  oder  $O-CH_2$ -Gruppe,  
 20  $R^6$  Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl,  $(CH_2)_s-V$ , Halogen,  
 worin s 1, 2, 3 oder 4 und  
 V O-PG, Hydroxyl oder Halogen ist,  
 $R^7, R^8$  je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein  
 Sauerstoffatom,  
 25 A Aryl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl, eine Gruppe  $R^{10}-CH=CR^9$ -,  
 worin  $R^9$  Wasserstoff, Halogen, CN,  $C_1-C_{20}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl  
 und  
 $R^{10}$  Wasserstoff,  $C_1-C_{20}$ -Alkyl-, Aryl-,  $C_7-C_{20}$ -Aralkyl- ist,  
 X-Y eine  $O-C(=O)$ ,  $O-CH_2$ ,  $CH_2-C(=O)$ ,  $NR^{11}-C(=O)$ ,  $NR^{11}-SO_2$ -Gruppe,  
 30 worin  $R^{11}$  Wasserstoff,  $C_1-C_{10}$ -Alkyl ist,

bedeuten.

2. Epothilon-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  
5  $R^3$  [2,3- $^3H$ ]-Propyl, [2,3- $^3H$ ]-Butyl oder [3,4- $^3H$ ]-Butyl ist.

3. Epothilon-Derivate gemäß Anspruch 1, nämlich
- 10 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3- $^3H$ ]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 15 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3- $^3H$ ]-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 20 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3- $^3H$ ]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 25 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3- $^3H$ ]-propyl-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 30 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3- $^3H$ ]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 35 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3- $^3H$ ]-propyl-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3- $^3H$ ]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,

-21-

- (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 5 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 10 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 15 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 20 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 25 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 30 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 35 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,

-22-

- (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 5 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 10 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 15 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 20 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 25 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 30 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 35 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,



-23-

- (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 5 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 10 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 15 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 20 (4S,7R(2RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 25 (1S oder R,3S(E),7S,10R(2RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 30 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 35 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,

(4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,

5 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,

10 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,

15 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,

20 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,

(1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,

25 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,

30 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,

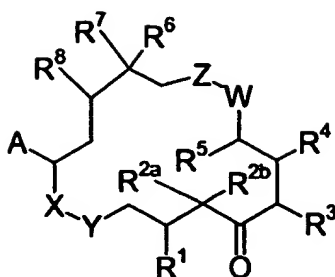
(4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,

35 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,

- (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 5 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 10 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 15 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 20 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 25 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 30 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 35 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,

- (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 5 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 10 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 15 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 20 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 25 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion,
- 30 (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
- 35 (4S,7R(3RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
- (1S oder R,3S(E),7S,10R(3RS),11S,12S,16R oder S)-7,11-Dihydroxy-10-[3,4-<sup>3</sup>H]-butyl-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.
4. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I',

-27-



worin

R<sup>1</sup> O-PG, Hydroxyl,

worin PG eine Schutzgruppe ist,

5 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe,

worin m 1, 2, 3, 4 oder 5 ist,

R<sup>3</sup> C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenylgruppe, die 2n-Tritiumatome enthält,

worin n 1 oder 2 ist,

10 R<sup>4</sup> O-PG, Hydroxyl,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, Halogen,

W-Z eine CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O oder O-CH<sub>2</sub>-Gruppe,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-V, Halogen,

worin s 1, 2, 3 oder 4 und

15 V O-PG, Hydroxyl oder Halogen ist,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

A Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, eine Gruppe R<sup>10</sup>-CH=CR<sup>9</sup>-,

worin R<sup>9</sup> Wasserstoff, Halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl

20 und

R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl- ist,

X-Y eine O-C(=O), O-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C(=O), NR<sup>11</sup>-C(=O), NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>-Gruppe,

worin R<sup>11</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl ist,

bedeuten.

25

5. Epothilon-Derivate gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> [2,3-<sup>3</sup>H]-Prop-2-enyl ist.

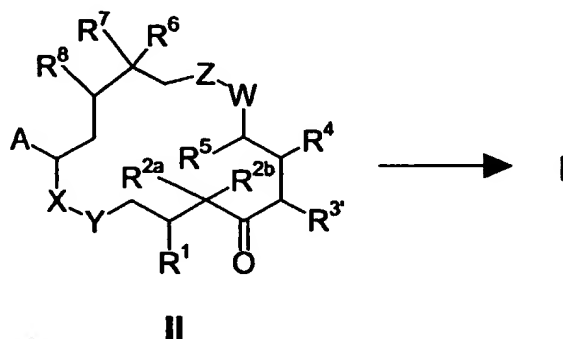
30 6. Epothilon-Derivate nach Anspruch 4, nämlich

-28-

(1S,3S,7S,10R(2RS),11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-propyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5 (1S,3S,7S,10R(2E/Z),11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-[2,3-<sup>3</sup>H]-prop-2-enyl-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10 7. Verfahren zur Herstellung von Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I bzw. I', das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



15

worin

R<sup>3'</sup> eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl-, C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl- oder C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkynyl-Gruppe bedeutet und

R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, A, X, Y, Z und W die in Anspruch 1 genannten

20 Bedeutungen haben,

mit Wasserstoff, der das Tritiumisotop mit einem Anteil von bis zu 100% enthält, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt.

25

8. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls unter Zusatz üblicher Hilfs-, Träger- und Zusatzstoffe.

9. Diagnostikum, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls unter Zusatz üblicher Hilfs-, Träger- und Zusatzstoffe.

L5 ANSWER 3 OF 31 HCAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN

Full Text	Citing References
-----------	-------------------

AN 2004:120722 HCAPLUS

DN 140:181251

TI Preparation of new epothilone peptide effector conjugates for pharmaceutical use in the treatment of proliferative or angiogenesis assocd. disease processes

IN Berger, Markus; Siemeister, Gerhard; Klar, Ulrich; Willuda, Joerg; Menrad, Andreas; Bosslet, Klaus

PA Schering AG, Germany

SO PCT Int. Appl., 148 pp.

CODEN: PIXXD2

DT Patent

LA English

FAN.CNT 2

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 2004012735	A2	20040212	WO 2003-EP8483	20030731
W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ				
RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG				
DE 10234975	A1	20040212	DE 2002-10234975	20020731
PRAI DE 2002-10234975	A	20020731		
DE 2003-10305098	A	20030207		
US 2003-451673P	P	20030305		
OS MARPAT 140:181251				

L5 ANSWER 4 OF 31 HCAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN

Full Text	Citing References
-----------	-------------------

AN 2004:117139 HCAPLUS

DN 140:181250

TI Preparation of new epothilone peptide effector conjugates for pharmaceutical use in the treatment of proliferative or angiogenesis assocd. disease processes

IN Berger, Markus; Klar, Ulrich; Siemeister, Gerhard; Willuda, Joerg; Menrad, Andreas; Bosslet, Klaus

PA Schering AG, Germany

SO Ger. Offen., 43 pp.

CODEN: GWXXBX

DT Patent

LA German

FAN.CNT 2

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 10234975	A1	20040212	DE 2002-10234975	20020731
WO 2004012735	A2	20040212	WO 2003-EP8483	20030731
W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,				